



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نیوزومهای اسپری درای شده
کلرفنیرامین مالئات

توسط:

علی اصغر ایرانمنش

به راهنمایی:

دکتر عباس پرداختی

دکتر مهدی انصاری



Kerman University of Medical Sciences

School of Pharmacy

Pharmaceutics Research Center

For Certificate of Pharm.D. Degree

Title:

Preparation and Physicochemical Characterization of Spray-dried
Niosomes Containing Chlorpheniramine Maleate

By:

Ali Asghar Iranmanesh

Supervisors:

Dr. Abbas Pardakhty

Dr. Mehdi Ansari

Autumn 2012

No. of Thesis:662

تهیه و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نیوزوم های اسپری درای شده کلرفنیرامین مالئات

مقدمه: برخی از داروها و یا سیستم های حامل دارویی به دلایلی مانند هیدرولیز، اکسیداسیون و سایر واکنش های تجزیه ای در مجاورت آب ناپایدار می باشند، بنابراین تهیه فرمولاسیون های دارویی بدون آب در این مورد مؤثر است. بسیاری از محققان به دنبال تهیه فرمولاسیون های فراورده های پودر خشک می باشند. اسپری درآینگ روشی در دسترس و مقرون به صرفه در خشک کردن نیوزوم ها می باشد. کلرفنیرامین مالئات به عنوان داروی مدلی از داروهای هیدروفیل استفاده گردید تا تأثیر خروج آب از فرمولاسیون نیوزوم ها مورد مطالعه قرار گیرد.

روش کار: در مطالعه حاضر فرمولاسیون های نیوزومی حاوی کلرفنیرامین مالئات متشکل از سورفکتانت های غیر یونی شامل استرهای سوربیتان (اسپن ۲۰، ۴۰ و ۶۰) و پلی سوربات ها (توین ۲۰، ۴۰ و ۶۰) به همراه کلسترول با نسبت های مختلف مولی به روش هیدراتاسیون لایه نازک تهیه شد. در برخی از فرمولاسیون ها از پلی اتیلن گلیکول ۱۵۰۰ نیز جهت بررسی تأثیر آن بر فرمولاسیون نیوزوم ها استفاده گردید. تعیین مقدار کلرفنیرامین مالئات با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۶۰ نانومتر صورت پذیرفت. خصوصیات نیوزوم ها شامل اندازه ذره ای، پایداری میکروسکوپی و ماکروسکوپی و میزان محبوس سازی کلرفنیرامین مالئات در فرمولاسیون مختلف نیوزومی مورد بررسی قرار گرفت. همچنین طی مطالعه برون تنی، آزاد سازی دارو از نیوزوم ها در آب دیونیزه با کمک سل دیفوزیون فراتر انجام شد. در ادامه، فرمولاسیون برتر نیوزومی برای خشک کردن با دستگاه اسپری ذرایر انتخاب گردید. پودر حاصل از اسپری درآینگ پس از اضافه کردن

مجدد آب دیونیزه از لحاظ خصوصیات میکروسکوپی و ماکروسکوپی و نیز اندازه ذره ای مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج و بحث: اغلب فرمولاسیون های متشکل از سورفکتانت های اسپن ۴۰/۴۰/توین ۴۰ و اسپن ۶۰/توین ۶۰ با نسبت های مولی متفاوت از کلسترول نیوزوم های مناسب از نظر تعداد و پایداری ایجاد نمودند. در این میان فرمولاسیون متشکل از اسپن ۴۰/توین ۴۰/کلسترول با نسبت مولی ۴۰/۳۰/۳۰ بهترین فرمولاسیون بود که برای فرایند اسپری درایینگ مورد استفاده قرار گرفت. لگاریتم نرمال توزیع اندازه ذره ای در اکثر فرمولاسیون های تهیه شده قابل مشاهده است. آزاد سازی کلرفنیرامین مالئات در فرمولاسیون ها از مدل دیفوزیون درجه یک تبعیت می کند. اغلب نیوزوم ها به شکل MLV (Multilamellar Vesicles) بودند که با توجه به هیدروفیل بودن کلرفنیرامین مالئات و محبوس شدن بین دو غشا، نیوزوم های ایده آلی هستند. نیوزوم های خشک شده پس از اضافه کردن مجدد آب دیونیزه، از لحاظ مورفولوژی مانند نیوزوم های قبل از فرایند اسپری درایینگ بودند و اندازه ذره ای در این فرایند بدون تغییر بود.

کلمات کلیدی: کلرفنیرامین مالئات، نیوزوم، اسپری درایینگ

Preparation and Physicochemical Characterization of Spray-dried Niosomes Containing Chlorpheniramine Maleate

Introduction: Some drugs or drug-carrier systems are water labile due to hydrolysis, oxidation and the other decomposition reactions in aqueous media. Therefore, preparation of dehydrated formulations could be useful and many researches have been carried out for producing dry powder formulations. Spray drying is a simple and available method for this aim. In this thesis, chlorpheniramine maleate has been used as a hydrophilic model drug for encapsulation in niosomal formulations, spray drying and reconstitution to evaluate the effect of this process on physicochemical characteristics of niosomes.

Methods: Non-ionic surfactant vesicles were prepared by film hydration method. Different types of sorbitan esters (Span 20, 40, 60) and polysorbates (Tween 20, 40, 60) and variant mole percents of cholesterol were used in vesicular formulations. Also poly ethylene glycol 1500 (PEG1500) was used in some formulations. Chlorpheniramine maleate concentration was determined by UV spectrophotometer method at 260nm. Characterization of niosomes including size distribution analysis, microscopic & macroscopic physical stability evaluation and encapsulation efficacy measurement were done. In Vitro release of chlorpheniramine maleate was studied by using Franz diffusion cell. Then, the best formulation of niosome containing chlorpheniramine maleate was selected for spray drying process. Spray-dried formulation was rehydrated and evaluated as pre-spray drying formulations.

Results & Discussion: Span40/Tween40 and Span60/Tween60 with different mole percent of cholesterol formed appropriate niosomes. Log-normal size distribution was observed for almost all formulations. Release of chlorpheniramine maleate was complete in the most of formulations due to water solubility and small size of the drug's molecule. Morphological study of vesicles by optical microscopy revealed different shape and size of niosomes which were more as MLVs (Multilamellar Vesicles). Spray dried niosomes had the same morphology as niosomes before spray drying with negligible size change.

Key words: Chlorpheniramine maleate, Niosome, Spray Drying